

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

010789942

WPI Acc No: 1996-286895/199629

Aq oral-care compsn. with anti-tartar,-plaque and gingivitis activity -
comprises vehicle contg. stannous-ion-releasing cpd. e.g. stannous
fluoride or chloride and water-sol. pyrophosphate salt

Patent Assignee: COLGATE PALMOLIVE CO (COLG)

Inventor: BURKE M; MILLER J A; PATEL S; PRENCIPE M; PRECIPE M; MILLER J

Number of Countries: 023 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
WO 9617587	A2	19960613	WO 95US15506	A	19951130	199629 B
AU 9642476	A	19960626	AU 9642476	A	19951130	199641
WO 9617587	A3	19960822	WO 95US15506	A	19951130	199643
US 5578293	A	19961126	US 94350309	A	19941206	199702
ZA 9510277	A	19970827	ZA 9510277	A	19951204	199740
EP 796082	A1	19970924	EP 95940868	A	19951130	199743
			WO 95US15506	A	19951130	
BR 9509972	A	19980609	BR 959972	A	19951130	199831
			WO 95US15506	A	19951130	
AU 692340	B	19980604	AU 9642476	A	19951130	199839
MX 9704193	A1	19970901	MX 974193	A	19970606	199850
MX 194041	B	19991111	MX 974193	A	19951103	200106
EP 796082	B1	20010926	EP 95940868	A	19951130	200157
			WO 95US15506	A	19951130	
DE 69522956	E	20011031	DE 622956	A	19951130	200173
			EP 95940868	A	19951130	
			WO 95US15506	A	19951130	
ES 2164785	T3	20020301	EP 95940868	A	19951130	200229

Priority Applications (No Type Date): US 94350309 A 19941206

Cited Patents: EP 426213; US 4822599; US 5145666; WO 9307850; WO 9531174

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

WO 9617587 A2 E 18 A61K-007/16

Designated States (National): AU BR CA MX

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL
PT SE

AU 9642476 A A61K-007/16 Based on patent WO 9617587

WO 9617587 A3 A61K-007/16

US 5578293 A 6 A61K-007/16

ZA 9510277 A 18 A61K-000/00

EP 796082 A1 E A61K-007/16 Based on patent WO 9617587

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI NL PT
SE

BR 9509972 A A61K-007/16 Based on patent WO 9617587

AU 692340 B A61K-007/16 Previous Publ. patent AU 9642476

Based on patent WO 9617587

MX 9704193 A1 A61K-007/16

MX 194041 B A61K-007/016

EP 796082 B1 E A61K-007/16 Based on patent WO 9617587

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI NL PT
SE

DE 69522956 E A61K-007/16 Based on patent EP 796082

Based on patent WO 9617587

ES 2164785 T3 A61K-007/16 Based on patent EP 796082

Abstract (Basic): WO 9617587 A

An aq. oral-core compsn. comprising: (a) a vehicle contg. a stannous-ion-releasing cpd. and (b) a combination of (i) a water-sol. pyrophosphate salt; and (ii) an organic acid cpd. in an amt. sufficient to effectively stabilise the stannous ion is new.

USE - The compsns. are used as aq. toothpaste, aq. mouthwash or aq. gel, with improved antitartar and antiplaque activity.

ADVANTAGE - The stannous ions are stabilised. Compsns. have improved antitartar (anticalculus), antiplaque and antigingivitis activity.

Dwg.0/0

Abstract (Equivalent): US 5578293 A

Aq. oral care compsn. comprises a vehicle incorporating 0.05 - 2 wt.% of a water soluble stannous ion releasing cpd., 10 - 40 wt.% of an untreated precipitated silica abrasive and a combination of 0.05 - 2.0 wt.% of a water soluble alkali metal pyrophosphate salt and an amt. of 0.01 - 10 wt.% of a polycarboxylic food grade organic acid sufficient to effectively stabilise the stannous ion. The stabilised stannous ion has antiplaque efficacy and the pyrophosphate salt has antitartar efficacy.

Dwg.0/0

Derwent Class: B06; D21; E32

International Patent Class (Main): A61K-000/00; A61K-007/016; A61K-007/16

International Patent Class (Additional): A61K-007/18; A61K-007/24



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

①2 Übersetzung der
europäischen Patentschrift

⑤1 Int. Cl. 7:
A 61 K 7/16

⑨7 EP 0 796 082 B 1

①0 DE 695 22 956 T 2

- | | | |
|----|---|----------------|
| ②1 | Deutsches Aktenzeichen: | 695 22 956.7 |
| ⑧6 | PCT-Aktenzeichen: | PCT/US95/15506 |
| ⑨6 | Europäisches Aktenzeichen: | 95 940 868.3 |
| ⑧7 | PCT-Veröffentlichungs-Nr.: | WO 96/17587 |
| ⑧6 | PCT-Anmeldetag: | 30. 11. 1995 |
| ⑧7 | Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: | 13. 6. 1996 |
| ⑨7 | Erstveröffentlichung durch das EPA: | 24. 9. 1997 |
| ⑨7 | Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: | 26. 9. 2001 |
| ④7 | Veröffentlichungstag im Patentblatt: | 20. 6. 2002 |

- ③0 Unionspriorität:
350309 06. 12. 1994 US
- ⑦3 Patentinhaber:
Colgate-Palmolive Co., New York, N.Y., US
- ⑦4 Vertreter:
Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg
- ⑧4 Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, NL, PT,
SE

- ⑦2 Erfinder:
PRENCIPE, Michael, Princeton Junction, US;
BURKE, Michael, Somerset, US; PATEL, Suryakant,
Bridgewater, US; MILLER, A., Julie, Somerset, US

⑤4 ORALE ZUSAMMENSETZUNG ENTHALTEND STABILISIERTE ZINN KOMPONENTE

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 695 22 956 T 2

DE 695 22 956 T 2

04.01.02

EP 0 796 082
(95 940 868.3)

Diese Erfindung betrifft wässrige, oral anwendbare Pflegezusammensetzungen, die Zinn(II)verbindungen enthalten und eine erhöhte Zinn(II)ionenstabilität aufweisen. Insbesondere betrifft diese Erfindung Zusammensetzungen, die Zinn(II)verbindungen stabilisiert mit einer Kombination aus wasserlöslichem Pyrophosphatsalz und organischer Säureverbindung enthalten. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind besonders in Form von wässriger Zahnpasta-, wässrigem Mundwasser- und wässrigen Gelzusammensetzungen brauchbar, die eine verbesserte Antizahnstein- (Antitartar) und Antiplaqueaktivität zeigen.

Stand der Technik

Es sind viele Vorschläge im Stand der Technik gemacht worden, wie Zinn(II)verbindungen in Mundpflegeprodukten eingebracht werden können, um besonders gesundheitliche Vorteile wie beispielsweise Kariesvorbeugung, Plaquekontrolle und Verringerung von Zahnfleischentzündungen zu erzielen. Bei Verbindung mit Wasser oder Speichel setzen diese Zinn(II)verbindungen Zinn(II)-ionen frei, die gegen orale Bakterien wirksam sind und die gewünschten Vorteile liefern.

Die US-A-3 956 479 offenbart die Verwendung von quartären Antizahnsteinverbindungen (Anticalculusverbindungen) in Zahncremen, die Poliermittel (Schleifmittel) wie wasserunlösliche Phosphate, Bindemittel, Reinigungsmittel, Geliermittel, Geschmacksstoffe und Fluorid enthaltende Verbindungen einschließlich Zinn(II)-fluorid enthalten.

Die US-A-3 711 604, 3 919 409, 3 935 306 und 3 980 767 offenbaren Zahnpflegeformulierungen, die wasserlösliche Fluoridverbindungen einschließlich Zinn(II)fluorid enthalten. Die Zahnpastaformulierungen enthalten außerdem Geliermittel wie beispielsweise Carboxyvinylpolymere und unlösliche Poliermittel wie Sili- ciumdioxid und Silikate.

Die US-A-4 254 101 offenbart Zusammensetzungen, die ein Feuchthaltemittel, Siliciumdioxidschleifmittel, Carboxyvinylpolymer, Wasser und Fluoridverbindungen als optionelle Bestandteile enthalten. Eine Vielfalt von Fluoridverbindungen einschließlich Zinn(II)fluorid sind als geeignete optionelle Bestandteile beschrieben. Phosphor enthaltende Anticalculusmittel sind ebenfalls als optionale Bestandteile angegeben.

Die US-A-4 515 772 offenbart oral anwendbare Zusammensetzungen, die bestimmte Pyrophosphatsalze enthalten, als Anticalculusformulierungen (gegen Zahnstein wirkende Formulierungen). Eine Reihe von Chelatisierungsmitteln sind als Anticalculusmittel vorgeschlagen worden, einschließlich Ethylendiamintetraessigsäure, Nitrilotriessigsäure, Polyphosphonate und Carbonyldiphosphonate. Eine umfangreiche Liste von Fluoridionenquellen ist angegeben, einschließlich Zinn(II)fluorid.

Die US-A-4 527 977 offenbart Zahnpflegemittelzusammensetzungen, die eine zahnsteininhibierende Menge eines linearen molekulardehydratisierten Polyphosphatsalzes enthalten und zur Inhibition der Hydrolyse des Polyphosphatsalzes im Speichel eine Kombination einer Fluoridionen liefernden Quelle und eines synthetischen linearen polymeren Polycarboxylats enthalten. Eine umfangreiche Liste von Fluoridionenquellen ist geliefert, einschließlich Zinn(II)fluorid.

Formulierungen, die Zinn(II)verbindungen enthalten wie beispielsweise Zinn(II)fluorid zeigen ausgezeichnete gesundheitliche Vorteile, insbesondere hinsichtlich der Verringerung von Zahnfleischentzündungen, sind aber nicht weit verbreitet in wässrigen oral anwendbaren Pflegeformulierungen verwendet worden, weil es Stabilitätsprobleme ergibt, da das Zinn(II)ion instabil ist und dazu neigt, mit anderen Bestandteilen der oral anwendbaren Pflegezusammensetzung zu reagieren, unter Bildung von unlöslichen inaktiven Zinnverbindungen, wodurch die wirksame Menge an verfügbaren Zinn(II)ionen in der Zusammensetzung verringert wird. Derzeit erhältliche kommerzielle Formulierungen

enthalten SnF_2 in wasserfreien Gelen, was auf der Instabilität von Zinn(II)ionen in wässrigen Umgebungen beruht.

Im Stand der Technik sind zahlreiche Zinn(II)verbindungen ent-
5 haltende oral anwendbare Zusammensetzungen mit "Stabilisierungsmitteln" vorgeschlagen worden.

Die US-A-3 282 792 offenbart die Verwendung von hydroxysubstituierten aliphatischen Di- und Tricarbonsäuren, z.B. Zitronensäure
10 und Äpfelsäure, als Stabilisatoren für Zinn(II)fluorid in wässrigen Zahnpflegezusammensetzungen.

Die US-A-3 445 567 offenbart, dass wässrige Zinn(II)fluoridzusammensetzungen mit Sorbit oder einer Mischung von Sorbit und
15 Glycerin stabilisiert werden können.

Die US-A-4 418 057 offenbart eine Zinn(II)fluorid enthaltende oral anwendbare Pflegezusammensetzung, die als nichtwässrige Gelmischung formuliert ist und wasserfreies Glycerin und Hydroxyethylcellulose-Gelierungsmittel enthält. Der vollständige Aus-
20 schluss von Feuchtigkeit aus dem Gel ist erforderlich, um die Zinn(II)ionen zu schützen.

Die US-A-4 902 497 offenbart Zahnpflegezusammensetzungen, die
25 SnCl_2 und Gluconsäure enthalten.

Die US-A-5 004 597 offenbart eine wässrige Zusammensetzung, die Zinn(II)fluorid enthält, wobei Zinn(II)chlorid und Zinn(II)gluconat ein Zinn(II)-Reservoir bilden, um instabile Zinn(II)ionen
30 zu ersetzen.

Die US-A-5 017 363 offenbart Zinn(II)fluorid-Zahnpastazusammensetzungen, die Alkylvinylether und Maleinsäureanhydrid oder Säure-Copolymer als Stabilisierungsmittel für Zinn(II)fluorid
35 enthalten, wobei die Zusammensetzung im Wesentlichen frei von löslichen Pyrophosphatsalzen, Siliciumdioxid enthaltenden Verbindungen und Aldehydgruppen enthaltenden Verbindungen ist.

Die US-A-5 145 666 und die US-A-5 281 411 offenbaren oral anwendbare Zweikomponentenzusammensetzungen, bei denen eine Komponente Zinn(II)fluorid und Zinn(II)gluconat enthält und die zweite Komponente ein Pyrophosphat enthält, wobei die Komponente
5 vor Verwendung separat gehalten werden.

Die US-A-5 213 790 offenbart ein Zweikomponentenzahnpflegemittel, bei dem eine Komponente Zinn(II)fluorid und Zinn(II)gluconat enthält und die andere Komponente eine Citrationenquelle
10 enthält.

Die US-A-5 281 410 offenbart eine oral anwendbare Zweikomponentenzusammensetzung, bei der eine Komponente Zinn(II)fluorid und ein Zinn(II)salz einer α -Hydroxysäure enthält und eine Komponente eine Pyrophosphationenquelle enthält.
15

Die US-A-5 281 411 offenbart Zahnpflegemittel, die Zinn(II)gluconat und Natriummonofluorophosphat und weniger als 0,05 % Zinn(II)fluorid enthalten.
20

Die US-A-5 258 173 offenbart die Verwendung eines Antioxidationsmittels wie beispielsweise butyliertem Hydroxyanisol in Zinn(II)fluorid-Zahnpflegemitteln, um die Umwandlung von Zinn(I-I)ionen in Zinn(IV)ionen zu verringern oder zu verhindern.
25

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

Die vorliegende Erfindung liefert eine wässrige Zusammensetzung für die Mundpflege, die eine Zinn(II)verbindung wie beispielsweise Zinn(II)fluorid und eine Kombination aus einem wasserlöslichen Pyrophosphatsalz und einer organischen Säureverbindung enthält, die in der Zusammensetzung in einer Menge vorhanden sind, um die Zinn(II)ionenkonzentration wirksam zu stabilisieren. Die Zusammensetzung, die die stabilisierte Zinn(II)verbindung enthält, zeigt eine verbesserte Antitartar (Anticalculus)-,
30 Antiplaque- und zahnfleischentzündungsverhindernde Wirksamkeit.
35

Wie hierin im Folgenden gezeigt wird, ist es ein wesentliches und kritisches Merkmal der vorliegenden Erfindung, dass die Kombination aus organischer Säureverbindung und wasserlöslichem Pyrophosphatsalz zusammen mit der oral anwendbaren Pflegezusammensetzung der vorliegenden Erfindung vorliegen muss, um die darin eingearbeitete Zinn(II)verbindung wirksam zu stabilisieren.

BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

10

Eine oral anwendbare Pflegezusammensetzung, die eine Zinn(II)-ionenverbindung enthält, die "wirksam stabilisiert" ist, bedeutet, dass die Zinn(II)ionenkonzentration in der Zusammensetzung nach einer 12-wöchigen Lagerung bei 40,6 °C (105 °F) bei einem akzeptablen therapeutischen Niveau bleibt, d.h. die Zinn(II)-ionenkonzentration, die in der oral anwendbaren Pflegezusammensetzung nach solchen Lagerbedingungen zurückbleibt, entspricht etwa 70 % oder mehr der ursprünglichen Konzentration an Zinn(II)ionen zu der Zeit, der Formulierung der Zusammensetzung.

20 Produktstabilität nach 12 Wochen bei 40,6 °C (105 °F) ist vergleichbar mit einer Produktstabilität nach 2 bis 3 Jahren bei Raumtemperatur.

Der Träger, der zur Herstellung der erfindungsgemäßen oral anwendbaren Zusammensetzung verwendet wird, enthält normalerweise Wasser, Feuchthaltemittel, Tensid und Poliermittel. Das Wasser und das Feuchthaltemittel machen den flüssigen Teil der Zusammensetzung aus. Die Feuchthaltemittelkomponente umfasst vorzugsweise eine Mischung von Feuchthaltemitteln wie beispielsweise Glycerin, Sorbit und Polyethylenglykol mit einem Molekulargewicht im Bereich von 200 bis 1000, aber andere Mischungen von Feuchthaltemitteln und einzelne Feuchthaltemittel können ebenfalls verwendet werden.

35 Der Feuchthaltemittelgehalt der oral anwendbaren Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung liegt im Allgemeinen im Bereich von 10 bis 80 Gew.-% und vorzugsweise 40 bis 50 Gew.-%. Der

Wassergehalt liegt im Bereich von 3 bis 40 Gew.-% und vorzugsweise 5 bis 30 Gew.-%.

Geeignete Zinn(II)verbindungen, die in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen verwendet werden können, schließen wasserlösliche Zinn(II)salze wie Zinn(II)fluorid und Zinn(II)chlorid ein.

Zinn(II)fluorid ist in den erfindungsgemäßen oral anwendbaren Zusammensetzungen in einer Konzentration von 0,05 bis 2 Gew.-% und vorzugsweise 0,2 bis 1 Gew.-% vorhanden. Es ist zu erwähnen, dass getrennte lösliche Zinn(II)- und Fluoridsalze verwendet werden können, um Zinn(II)fluorid in situ zu bilden, auch die Zugabe von Zinn(II)fluoridsalz direkt zu der Zusammensetzung ist möglich.

Wenn in den erfindungsgemäßen oral anwendbaren Zusammensetzungen Zinn(II)chlorid vorhanden ist, ist das Salz in einer Konzentration von 0,25 bis 5,0 Gew.-% und vorzugsweise 0,5 bis 2 Gew.-% vorhanden.

Das wasserlösliche Pyrophosphatsalz, das erfindungsgemäß verwendet werden kann, kann irgendeines der wasserlöslichen Alkali-pyrophosphate sein, einschließlich Dialkalimetallpyrophosphate und Tetraalkalimetallpyrophosphate wie beispielsweise Dinatriumpyrophosphat, Dikaliumpyrophosphat, Tetrakaliumpyrophosphat und Tetranatriumpyrophosphat. Die Menge des Pyrophosphatsalzes, die in die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eingearbeitet ist, liegt im Bereich von 0,5 bis 5 Gew.-% und vorzugsweise 0,5 bis 2,0 Gew.-%.

Der Ausdruck "organische Säureverbindung" umfasst in seiner Bedeutung die freie Säure oder ihr wasserlösliches Salz. Die Konzentration an organischer Säureverbindung, d.h. die organische Säure oder ihr wasserlösliches Salz, die bei der Durchführung der vorliegenden Erfindung verwendet wird, liegt im Bereich von 0,01 bis 10 Gew.-% und vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%.

Geeignete organische Säureverbindungen, die erfindungsgemäß brauchbar sind, umfassen organische Polycarbonsäuren mit Lebensmittelqualität wie beispielsweise Zitronensäure, Milchsäure, Weinsäure, Gluconsäure, Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure und deren wasserlösliche Salze wie die Alkalimetallsalze, einschließlich Natrium- oder Kaliumcitrat und Natrium- oder Kaliumlactat.

In die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können anorganische Verdickungsmittel eingeführt werden, wobei bei der Anwendung der vorliegenden Erfindung insbesondere Siliciumdioxide wie Sylox 15, das von W.R. Grace Corporation erhältlich ist, d.h. feinteiliges Siliciumdioxid mit einer Dichte von 0,10 bis 0,20 g/cm³, einer durchschnittlichen Teilchengröße kleiner als etwa 10 µm (Mikron) und vorzugsweise etwa 2 µm (Mikron) oder weniger. Der anorganische Verdicker kann in die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in einer Konzentration von 0,5 bis 10 Gew.-% und vorzugsweise 1 bis 5 Gew.-% eingeführt werden.

Organische Verdickungsmittel aus natürlichen oder synthetischen Gummis als Kolloide können ebenfalls in die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eingeführt werden. Zu diesen gehören Carrageenangummi (Irish Moos), Xanthangummi und Carboxymethylcellulose, die bevorzugt sind, und ebenso Stärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxyethylpropylcellulose, Hydroxybutylmethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und Kombinationen derselben. Das organische Verdickungsmittel kann den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in einer Konzentration von 0,1 bis 3 Gew.-% und vorzugsweise 0,2 bis 2 Gew.-% beigelegt werden.

30

In die erfindungsgemäßen Zahnpflegemittel können Tenside eingeführt werden, um Schaumeigenschaften zu liefern und außerdem bei der Herstellung einer gleichförmigen Zusammensetzung zu helfen, in der die Bestandteile der Zusammensetzung gleichmäßig verteilt sind. Das oberflächenaktive Material ist vorzugsweise von anionischer, nichtionischer oder ampholytischer Natur, und am meisten bevorzugt ist es anionisch. Geeignete Beispiele von

35

anionischen Tensiden sind höhere Alkylsulfate wie beispielsweise Kalium- oder Natriumlaurylsulfat, Natriumlaurylsulfoacetat, höhere Fettsäuremonoglyceridmonosulfate wie beispielsweise das Kaliumsalz des monosulfatierten Monoglycerids von hydrierten Kokosnussölfettsäuren, Alkylarylsulfonate wie beispielsweise Kaliumdodecylbenzolsulfonat, höhere Fettsulfoacetate, höhere Fettsäureester von 1,2-Dihydroxypropansulfonat und die im Wesentlichen gesättigten höheren aliphatischen Acylamide von niederen aliphatischen Aminocarbonsäureverbindungen wie beispielsweise diejenigen, die 12 bis 16 Kohlenstoffatome in der Fettsäure, Alkyl- oder Acylresten und dergleichen aufweisen. Beispiele der zuletzt genannten Amide sind N-Lauroylsarcosin und die Kaliumsalze von N-Lauroyl-, N-Myristoyl- oder N-Palmitoylsarcosin.

15

Beispiele von wasserlöslichen nichtionischen Tensiden sind Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit verschiedenen Wasserstoff enthaltenden Verbindungen, die damit reaktiv sind und lange hydrophobe Ketten aufweisen (z.B. aliphatische Ketten mit etwa 12 bis 20 Kohlenstoffatomen), wobei die Kondensationsprodukte ("Ethoxamere") hydrophile Polyoxyethylenanteile enthalten, wie beispielsweise Kondensationsprodukte von Poly(ethylenoxid) mit Fettsäuren, Fettalkoholen, Fettamiden und anderen Fettanteilen, und mit Propylenoxid und Polypropylenoxiden (z.B. Pluronic-Materialien).

25

Das Tensid ist im Allgemeinen in den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung in einer Konzentration von 0,5 bis 5,0 Gew.-% und vorzugsweise 0,75 bis 2,0 Gew.-% vorhanden.

30

Den erfindungsgemäßen Zahnpflegemitteln können Schleif- bzw. Poliermittel zugesetzt werden, und bevorzugte Schleifmittel sind siliciumhaltige Materialien wie beispielsweise Siliciumdioxid und vorzugsweise ein gefälltes amorphes hydratisiertes Siliciumdioxid wie Zeodent 115, das von Huber Corporation vermarktet wird, aber andere Schleifmittel können ebenfalls verwendet werden, einschließlich wasserunlösliches Natriummetaphosphat, Kali-

35

ummetaphosphat, wasserfreies Aluminiumtrihydrat, Aluminiumsilikat, Zirkoniumsilikat, calciniertes Aluminiumoxid und Bentonit. Das Schleifmittel ist in den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung im Allgemeinen in einer Konzentration von 10 bis 5 40 Gew.-% und vorzugsweise 15 bis 30 Gew.-% vorhanden.

Andere Komponenten, die den erfindungsgemäßen Zahnpflegemitteln zugesetzt werden können, umfassen Farbstoffe, Pigmente, Süßstoffe, Geschmacksstoffe und Konservierungsstoffe. In weißen Zahncremeformulierungen ist das Pigment vorzugsweise Titandioxid, und der Anteil davon liegt normalerweise im Bereich von 0,2 bis 10 3 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 1,0 Gew.-%. Der Süßstoffgehalt wird normalerweise derjenigen eines künstlichen oder synthetischen Süßstoff sein und der normalerweise davon enthaltene 15 Anteil liegt im Bereich von 0,1 bis 1,0 Gew.-%, vorzugsweise 0,3 bis 0,7 Gew.-%. Der Geschmacksstoffgehalt, der vorzugsweise ein gemischter Pfefferminz/Menthol-Geschmacksstoff ist, liegt üblicherweise im Bereich von 0,5 bis 2 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 1,5 Gew.-%. F.D. & C-Qualitätsfarbstoffe können in geeigneten 20 Mengen verwendet werden, um gewünschte Farben zu erhalten. Der Gehalt an anderen Komponenten oder Hilfsstoffen der Zahnpastaformulierung übersteigt normalerweise nicht 10 Gew.-% und ist oft niedriger als das 5 Gew.-%, und kann so niedrig wie 0 % sein. Beispiele von solchen Hilfsstoffen umfassen antibakterielle 25 Mittel einschließlich halogenierte Diphenylether wie beispielsweise Triclosan und Chlorhexidin und Kaliumsalze wie beispielsweise Kaliumnitrat und Kaliumcitrat für die Behandlung von Dentinüberempfindlichkeit sowie Peroxidweißungsmittel wie beispielsweise Wasserstoffperoxid und Harnstoffperoxid.

30

Ein Zahnpflegemittel kann erfindungsgemäß hergestellt werden, indem zuerst Zinn(II)verbindung gemischt mit einem Teil des Wassers oder Feuchthaltemittels, das bei der Herstellung des Zahnpflegemittels zu verwenden ist, zugesetzt werden, die er- 35 hitzt werden können, um die Auflösung zu erleichtern, um eine Vormischung herzustellen. Die Vormischung wird dann in dem restlichen Wasser, Feuchthaltemittel, zusammen mit Verdickungsmit-

teln, Süßstoff, organischer Säureverbindung, Pyrophosphatsalz, Farbstoff oder Pigment in einem herkömmlichen Mischer dispergiert, bis sich eine Aufschlammung bildet, die ein glattes Erscheinungsbild liefert. Die Mischung wird auf 37,8 bis 48,9 °C
5 (100 bis 120 °F) 10 bis 30 Minuten lang erhitzt, um eine homogene Gelphase herzustellen. Die Gelphase wird in einen Vakuummischer überführt und Schleifmaterial wird zugesetzt und 10 bis 30 Minuten lang wird bei Hochgeschwindigkeit unter Vakuum im Bereich von 5 bis 100 mm Hg, vorzugsweise 5 bis 50 mm Hg ge-
10 mischt, um eine homogene Paste zu erhalten. Das Tensid und der Geschmacksstoff werden anschließend zu der Paste gegeben, woraufhin ein Mischen für weitere 5 bis 10 Minuten unter Vakuum von 5 bis 50 mm Hg folgt. Das resultierende Produkt ist ein stabiles Zahnpflegemittel mit einer Zahnpasta- oder Geltextur
15 mit einem pH-Wert im Bereich von 3 bis 7, vorzugsweise 5,0 bis 6,5, und mit zufriedenstellendem Geschmack.

Gemäß einer anderen Ausführungsform der Erfindung können erfindungsgemäße oral anwendbare Pflegezusammensetzungen im Wesent-
20 lichen auf die gleiche Weise hergestellt werden, mit normaler Einstellung der Formulierungskomponente und Anteilen, wie sie den Fachleuten auf dem Gebiet der Formulierung von Mundpflegeprodukten bekannt sind. Zur Herstellung von Mundspülmitteln oder anderen flüssigen Herstellungen können die Hauptwirkungsbestand-
25 teile in einem geeigneten flüssigen Medium gelöst oder dispergiert werden, üblicherweise einem wässrigen alkoholischen Medium, und unlösliche Materialien werden normalerweise weggelassen. Andere Typen von oral anwendbaren Zusammensetzungen und Präparaten können durch geeignete konventionelle Verfahrensweisen her-
30 gestellt werden, wobei geeignete Zugaben der üblichen Wirkungsbestandteile und der geeigneten üblichen Ergänzungen und Hilfsmittel während des Herstellungsverfahrens erfolgen.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung
35 weiter, aber es ist klar, das die Erfindung nicht darauf beschränkt ist. Alle Mengen und Anteile, auf die hierin und in

den angefügten Ansprüche Bezug genommen wird, beziehen sich auf das Gewicht.

Beispiel I

5

Es wurde eine Zahnpasta, die die in Tabelle 1 angegebenen Bestandteile enthält, gemäß der zuvor beschriebenen Verfahrensweise hergestellt.

10

TABELLE I

<u>Bestandteile</u>	<u>Gewichtsprozent</u>
Glycerin	25,946
15 Carboxymethylcellulose	0,600
Natriumsaccharin	0,200
Sorbit (70 %)	20,000
Natriumcitrat-Dihydrat	3,000
Zitronensäure	0,600
20 Tetranatriumpyrophosphat	2,000
Deionisiertes Wasser	20,000
TiO ₂	0,500
SnF ₂	0,454
SnCl ₂ · 2H ₂ O	1,500
25 Zeodent 115	20,000
Sylox 15	3,000
Geschmacksstoff	1,000
Natriumlaurylsulfat	1,200
30 pH	5,3

Um die Stabilität der Zahnpasta von Beispiel I zu bestimmen, wurde die Zahnpasta, so wie sie hergestellt wurde, analysiert, um die Menge an vorhandenen Zinn(II)ionen zu bestimmen. Die Zahnpasta wurde dann in laminierten Kunststoffrohren gelagert

und in Luft 12 Wochen lang auf 40,6 °C (105 °F) erhitzt. Eine Analyse der gelagerten Zahnpasta nach dem 12-Wochenzeitraum zeigte, dass die Zahnpasta 0,926 % mit Wasser extrahierbare Zinn(II)ionen enthielten oder 83 % der ursprünglichen Konzentration der Zinn(II)ionen verblieben in der Zahnpasta, wobei dies Ergebnis zeigt, dass die Zinn(II)ionen wirksam stabilisiert wurden.

Beispiel II

10

Die Herstellung von Beispiel I wurde wiederholt, um eine Zahnpasta herzustellen, die eine niedrigere Konzentration an Natriumpyrophosphat enthielt, wobei die Zusammensetzung als "Zusammensetzung A" bezeichnet wurde. Die Bestandteile der Zusammensetzungen A sind in der Tabelle II abgegeben.

Die Wirksamkeit von Zusammensetzung A hinsichtlich der Kontrolle von Mundbakterien, die dafür bekannt sind, dass sie eine Rolle bei der Entwicklung von Plaque und Zahnfleischentzündungen spielen, wurde durch Quantifizierung des Niveaus an Mikroflora in menschlichem Speichel vor und nach einem einzelnen Bürsten mit der Zahnpasta abgeschätzt. Bei dieser Abschätzung wurde unstimulierter menschlicher Speichel gerade vor und 4 Stunden nach dem Bürsten mit Zusammensetzung A gesammelt. Nach Verdünnung mit sterilem Puffer wurden die Speichelproben in Platten eingepflanzt, die Trypticase-Soja-Agar enthielten. Die inokulierten Platten wurden anaerob 48 Stunden lang bei 37 °C inkubiert und die koloniebildenden Einheiten wurden unter Verwendung eines Koloniezählers bestimmt. Die Zahl von auf den Platten vorhandenen Kolonien vor und nach dem Bürsten wurde in Prozent Verringerung an koloniebildenden Einheiten (CFU) gegenüber der Grundlinie überführt. Bei diesem Testverfahren ist die Zahnpasta hinsichtlich der Kontrolle von oralen Plaquebakterien um so wirksamer, je höher die Prozentreduktion der CFU ist. Die Verringerung an CFU ist in Tabelle 4 angegeben.

Für Vergleichszwecke wurde das Verfahren von Beispiel II wiederholt, mit der Ausnahme, dass in separaten Zusammensetzungen entweder die organische Säureverbindung oder das Natrium-pyrophosphat nicht in den Zahnpastazusammensetzungen enthalten war. Die Bestandteile dieser Vergleichszahnpastazusammensetzungen, bezeichnet mit "Zusammensetzung B", die keine organische Säureverbindung enthielt, und "Zusammensetzung C", die kein Pyrophosphatsalze enthielt, die in Zusammensetzung A verwendet wurden, sind ebenfalls in Tabelle II angegeben. Die Antiplaque-wirksamkeit der Zusammensetzungen B und C wurde ebenfalls in dem Speichelmikrofloratest abgeschätzt, der zur Bewertung von Zusammensetzung A verwendet wurde. Diese Ergebnisse sind ebenfalls in Tabelle III angegeben.

15

TABELLE II

Zahnpastazusammensetzung			
Bestandteile	A	B	C
Glycerin	49,046	49,346	49,346
Carboxymethylcellulose	0,600	0,8000	0,800
Natriumsaccharin	0,200	0,200	0,200
Sorbit (70 %)	8,000	10,00	10,00
Natriumcitrat-Dihydrat	3,000	--	5,00
Natriumpyrophosphat	0,500	4,000	--
Deionisiertes Wasser	10,000	10,000	10,000
TiO ₂	0,5000	0,500	0,500
SnF ₃	0,454	0,454	0,454
SnCl ₂ · 2H ₂ O	1,500	1,500	1,500
Zeodent 115	24,00	18,000	18,000
Sylox 15	--	3,000	2,000
Geschmacksstoff	1,000	1,000	1,0
SLS	1,200	1,200	1,200

35

TABELLE III

Zusammensetzung	% Reduktion von CFU gegenüber der Grundlinie 4 Stunden nach dem Bürsten
A	39,4
b	0
C	32,3

- 10 Die Ergebnisse der Speichelmikroflorastudie zeigte, dass die %-Reduktion in CFU 4 Stunden nach dem Bürsten höher war bei Zusammensetzung A als bei den Vergleichszusammensetzungen B und C.

Beispiel III

15

- Um zu bestimmen, ob die Zahnpasta von Beispiel I hinsichtlich der Zahnsteinkontrolle wirksam sein würde, wurde ein in-vitro-Test zur Bestimmung der potentiellen Wirksamkeit durchgeführt, wobei die Zahnpasta von Beispiel I (7,78 g) verdünnt mit 100 ml Wasser zuerst zentrifugiert wurde, um ein überstehendes Medium zu erhalten. 1 ml des überstehenden Mediums wurde 20 x mit Wasser verdünnt und Hydroxyapatit (HAP)-Keime ($68 \text{ m}^2/\text{g}$), die dann in dem verdünnten überstehenden über Nacht bei 37°C suspendiert wurden. Die behandelten Keime wurden dann von dem Überstehenden
- 25 getrennt und zu einer Kristallwachstumslösung gegeben, die $1,06 \text{ mM CaCl}_2$, $0,63 \text{ mM KH}_2\text{PO}_4$ und 150 mM NaCl enthielt. Der pH-Wert der Wachstumslösung wurde über einen Zeitraum von 60 Minuten beobachtet, und eine Absenkung des pH-Werts ist ein Zeichen von potentielltem HAP-Kristallwachstum (d.h. Zahnstein),
- 30 wobei es im Stand der Technik bekannt ist (US-A-5 139 769), dass Mittel, die wirksam mit dem Kristallwachstum von HAP interferieren, als Zahnsteinkontrollmittel wirksam sind. Der pH-Abfall als Funktion der Zeit wurde verwendet, um die Rate an Kristallwachstum zu messen, wobei sich um so mehr HAP-Kristalle bildeten, je
- 35 höher der pH-Abfall war.

Die Ergebnisse des HAP-Kristallwachstumstests sind in der folgenden Tabelle IV angegeben. Für Vergleichszwecke wurde der Test wiederholt, mit der Ausnahme, dass ein kommerziell erhältliche Zahnpasta, die ein Zahnsteinkontrollmittel mit bekannter klinischer Wirksamkeit enthielt, und eine kommerzielle Zahnpasta, die kein Zahnsteinkontrollmittel enthielt, ebenfalls bewertet wurden. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle IV zusammengefasst.

10

TABELLE IV

15

20

<u>Zeit (Minuten)</u>	<u>pH</u>		
	<u>0</u>	<u>30</u>	<u>60</u>
<u>Zahnpasta</u>			
Beispiel I	7,4	7,164	7,145
Kommerzielle Zahnsteinkontrollzahnpasta	7,4	7,035	6,958
Kommerzielle Zahnpasta ohne Zahnsteinkontrollmittel	7,4	6,494	6,358

Die in Tabelle IV aufgezeichneten Ergebnisse zeigen, dass die Zahnpasta von Beispiel I potentielle Zahnsteinkontrollwirksamkeit liefert, die mindestens gleich derjenigen einer kommerziellen Zahnpasta ist, die dafür bekannt ist, dass sie Zahnsteinkontrolle wirksam zeigt, und effektiver ist als eine kommerzielle Zahnpasta, die kein Zahnsteinkontrollmittel enthält.

04.01.00

- 16 -

EP 0 796 082
(95 940 868.3)

Patentansprüche

1. Wässrige orale anwendbare Pflegezusammensetzung, die einen Träger mit einer darin eingearbeiteten Zinn(II)ionen freisetzenden Verbindung und eine Kombination eines wasserlöslichen Pyrophosphatsalzes und einer organischen Säureverbindung in einer Menge umfasst, die ausreicht, um die Zinn(II)ionen wirksam zu stabilisieren.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der die Zinn(II)ionen freisetzende Verbindung Zinn(II)fluorid ist.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, bei der das Zinn(II)fluorid in der Zusammensetzung in einer Konzentration von 0,05 bis 2 Gew.-% vorhanden ist.
4. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der die Zinn(II)ionen freisetzende Verbindung Zinn(II)chlorid ist.
5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, bei der das Zinn(II)chlorid in der Zusammensetzung in einer Konzentration von 0,25 bis 5 Gew.-% vorhanden ist.
6. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der das Pyrophosphatsalz ein wasserlösliches Alkalimetallpyrophosphat ist.
7. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der das Pyrophosphatsalz Tetranatriumpyrophosphat ist.
8. Zusammensetzung nach Anspruch 6, bei der das Pyrophosphatsalz in der Zusammensetzung in einer Konzentration von 0,5 bis 10 Gew.-% vorhanden ist.

9. Zusammensetzung nach Anspruch 6, bei der das Pyrophosphatsalz in der Zusammensetzung in einer Konzentration von 0,5 bis 2,0 Gew.-% vorhanden ist.
10. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der die organische Säureverbindung eine organische Polycarbonsäure mit Lebensmittelqualität ist.
11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, bei der die Polycarbonsäure Zitronensäure ist.
12. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der die organische Säureverbindung ein Alkalimetallsalz der organischen Säure ist.
13. Zusammensetzung nach Anspruch 12, bei der das Salz Natriumcitrat ist.
14. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der die organische Säureverbindung in der Zusammensetzung in einer Konzentration von 0,01 bis 10 Gew.-% vorhanden ist.
15. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der die Zusammensetzung ein Siliciumdioxidschleifmittel umfasst.
16. Verfahren zur Herstellung der Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, bei dem die Zinn(II)verbindung in einer wässrigen Zusammensetzung dispergiert wird, die eine Kombination von Pyrophosphatsalz und einer organischen Säureverbindung enthält, wobei die Menge der Kombination ausreicht, um die Zinn(II)ionen während der Lagerung wirksam zu stabilisieren.
17. Verfahren nach Anspruch 16, bei dem die Zinn(II)ionen freisetzende Verbindung Zinn(II)fluorid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 17, bei der das Zinn(II)fluorid in der Zusammensetzung in einer Konzentration von 0,05 bis 2 Gew.-% vorhanden ist.
19. Verfahren nach Anspruch 16, bei der die Zinn(II)verbindung Zinn(II)chlorid ist.
20. Verfahren nach Anspruch 19, bei dem das Zinn(II)chlorid in der Zusammensetzung in einer Konzentration von 0,25 bis 5 Gew.-% vorhanden ist.
21. Verfahren nach Anspruch 16, bei dem das Pyrophosphatsalz ein wasserlösliches Alkalimetallpyrophosphat ist.
22. Verfahren nach Anspruch 16, bei dem das Pyrophosphatsalz Tetranatriumpyrophosphat ist.
23. Verfahren nach Anspruch 16, bei dem das Pyrophosphatsalz in der Zusammensetzung in einer Konzentration von 0,5 bis 10 Gew.-% vorhanden ist.
24. Verfahren nach Anspruch 21, bei dem das Pyrophosphatsalz in der Zusammensetzung in einer Konzentration von 0,5 bis 2,0 Gew.-% vorhanden ist.
25. Verfahren nach Anspruch 16, bei dem die organische Säureverbindung eine organische Polycarbonsäure mit Lebensmittelqualität ist.
26. Verfahren nach Anspruch 25, bei dem die Polycarbonsäure Zitronensäure ist.
27. Verfahren nach Anspruch 16, bei dem die organische Säureverbindung ein organisches Säuresalz ist.
28. Verfahren nach Anspruch 27, bei dem das Salz Natriumcitrat ist.

04.01.02

- 19 -

29. Verfahren nach Anspruch 25, bei dem die organische Säureverbindung in der Zusammensetzung in einer Konzentration von etwa 0,01 bis 10 Gew.-% vorhanden ist.
30. Verfahren nach Anspruch 16, bei dem die Zusammensetzung ein Siliciumdioxidschleifmittel umfasst.